UNIVERSITE D'ALGER
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER
ANNÉE 1940 — N° 8

L'HISTAMINE DANS LE TRAITEMENT DES ULCERES GASTRIQUES ET DUODENAUX

UNIV. LEIDEN

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 30 Janvier 1940

par

SOUNES ANDRÉ

né le 6 Juin 1908 à Quimper (Finistère)

JURY

MM. GILLOT, *Doyen de la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie, Professeur de Clinique médicale et d'Hygiène infantile* ..... Président

FERRARI, *Agrégé* (Chirurgie) .....

ROQUES, *Agrégé* (Histoire naturelle pharmaceutique) ..... } Juges

KEHL, *Agrégé* (Histologie et Embryologie) .....

Imp. Nord-Africaine (S. CRESCENZO), 8, rue Drouillet — Alger

UNIVERSITE D'ALGER
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER
ANNÉE 1940 – N° 8

L'HISTAMINE
DANS LE TRAITEMENT DES ULCERES GASTRIQUES ET DUODENAUX

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 30 Janvier 1940

par

SOUNES ANDRÉ

né le 6 Juin 1908 à Quimper (Finistère)

JURY

MM. GILLOT, *Doyen de la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie, Professeur de Clinique médicale et d'Hygiène infantile* ..... Président

FERRARI, *Agrégé* (Chirurgie) .....
ROQUES, *Agrégé* (Histoire naturelle pharmaceutique ..... } Juges
KEHL, *Agrégé* (Histologie et Embryologie) .....

Imp. Nord-Africaine (S. CRESCENZO), 8, rue Drouillet — Alger

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

DOYEN	GILLOT (I. ☤)
DOYEN HONORAIRE	HERAIL (☥. I. ☤)
ASSESSEUR	COSTANTINI (O. ✻ ☥ ☤

PROFESSEURS

Clinique médicale	AUBRY (O. ☥. ☥. I. ☤)
Clinique gynécologique	CABANES (✻. ☥. I. ☤)
Clinique chirurgicale	COSTANTINI (O. ✻ ☥ I. ☤)
Botanique et matière médicale	FOURMENT (I. ☤. O. ✻)
Clinique médicale et hygiène infantile	GILLOT (I. ☤)
Médecine légale	GIRAUD (O. ☥. ☥. I. ☤)
Clinique obstétricale et puériculture du premier âge	LAFFONT (O. ☥. ☥. I. ☤)
Anatomie	N...
Clinique thérapeutique médicale	LEBON (O. ☥ . ☥. I. ☤)
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie.	LOMBARD (✻, ☥, I. ☤)
Chimie biologique et médicale	GIBERTON (A. ☤)
Pharmacie	MUSSO (✻ I. ☤)
Bactériologie	PINOY (✻ I. ☤)
Clinique psychiâtrique	POROT (I. ☤)
Physique médicale	PORTES (☥. ☥. I. ☤)
Anatomie pathologique	MONTPELLIER (I. ☤)
Clinique des maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanées	RAYNAUD (☥. ☥. I. ☤)
Parasitologie et zoologie médicale	SENEVET (✻. I. ☤)
Physiologie	TOURNADE (O. ☥. ☥ I. ☤)
Hygiène, hydrologie et climatologie	BENHAMOU (✻. ☥ . ☤)
Chimie générale, pharmaceutique et toxicologie	WUNSCHENDORFF (I. ☤)
Clinique ophtalmologique	TOULANT (✻ ☥. I. ☤.
Histologie et Embryologie	BENOIT A. ☤)

PROFESSEURS HONORAIRES

ARGAUD (☥. ☥. I. ☤)	HERAIL (☥. I. ☤)
COURRIER (✻ ☥ I. ☤)	WEBER (✻ ☥ I. ☤)

PROFESSEURS SANS CHAIRE

HOUEL (✻ ☥ I. ☤) Agrégé pérennisé
(chargé de l'enseignement des élèves sages-femmes)

RIBET (✻ ☥ A. ☤) Agrégé pérennisé (Anatomie)

CHARGES DE COURS

Clinique d'oto-rhino-laryngologie ..... MM. ABOULKER (☥. ☥. I. ☤)

AGREGE SANS LIMITE DE TEMPS

Chirurgie ..... FERRARI (✻. I. ☤)

AGREGES

Accouchements	JAHIER
Médecine	LACROIX (A. ☤)
	THIODET
	SARROUY (✻ ☥)
Histologie	KEHL
Chirurgie	SABADINI A. ☤
	GOINARD
	CURTILLET
Anatomie pathologique	N...
Anatomie	N...
Chimie médicale	ETTORI (A. ☤)
Histoire naturelle pharmaceutique	ROQUES (A. ☤)
Physiologie	N...
Pharmacie	MONNET

AGREGES LIBRES

Physiologie	BATTEZ.
Chirurgie	DUBOUCHER (I. ☤)

NOTA. — *La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.*

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Je dédie cette thèse

A MA FEMME

A MA FILLE

A MA MERE ET A MON PERE

Je ne demande qu'à être digne de
l'exemple que vous m'avez donné.

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur GILLOT

Doyen de la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie

Professeur de Clinique médicale et d'Hygiène infantile

Hommage de profond respect et de reconnaissance.

A NOS MAITRES ET JUGES

Monsieur le Professeur agrégé FERRARI

Agrégé de Chirurgie

Monsieur le Professeur agrégé ROQUES

Agrégé d'Histoire naturelle pharmaceutique

Monsieur le Professeur agrégé KEHL

Agrégé d'Histologie et d'Embryologie

Ils nous ont témoigné leur bienveillance en nous faisant l'honneur d'être nos juges. Nous les en remercions très sincèrement.

A NOS MAITRES

Monsieur le Professeur LEBON

Professeur de Clinique et de Thérapeutique médicale

Vous nous avez inspiré ce travail, mais vous n'avez pu en suivre l'élaboration. En témoignage de nos sentiments de profonde gratitude et de notre entier dévouement.

Monsieur le Professeur FOURMENT

Professeur de Botanique et de Matière médicale

En reconnaissance des précieux conseils que nous avons reçus de vous.

A NOS MAITRES
DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A NOS MAITRES
DES HOPITAUX DE TOULON

Monsieur le Docteur JOURDAN
Chirurgien des Hôpitaux

Monsieur le Docteur LAURÈS
Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Docteur DEVILLE
Médecin-Chef des Hôpitaux

MM. les Docteurs MALARTIC, G. JEAN, DUMAS
Chirurgiens des Hôpitaux

A Messieurs les Docteurs

Roger MAIRE et Charles STORA

Vous n'avez cessé de nous prodiguer vos conseils pour l'élaboration de ce travail. En souvenir aussi des laborieuses matinées de la Consultation de Gastro-Entérologie.

Soyez assurés de notre affectueux attachement.

A Monsieur le Médecin-Commandant BUGEAU

Médecin-Chef du Service d'Electro-Radiologie de la 15e Région

A Monsieur le Médecin-Commandant VARRIN

des Troupes coloniales
Assistant d'Electro-Radiologie

En souvenir de sept mois de travaux communs, et en remerciement de l'intérêt que vous nous avez porté.

A NOS AMIS ET CAMARADES DE L'HOPITAL

MM. les Docteurs FRANÇOIS CHARLES, PAUL TORRE, ARMAND DUPUY, ROBERT LABATUT, ANTOINE MARCHETTI, LUCCHINI, J.-H. MAURY, GEORGES COHEN-SOLAL, LUCIEN CHAUVIN.

A NOS CHEFS ET A NOS CAMARADES

DU 5e REGIMENT DE TIRAILLEURS ALGERIENS

Introduction

Depuis ces dernières années, et à la suite des travaux de Weiss et E. Aron de Strasbourg, le traitement médical de l'ulcère gastrique ou duodénal par l'histidine était devenu classique, et avait donné des résultats satisfaisants, illustrés par les multiples séries d'observations favorables publiées par les auteurs qui l'employaient.

En 1935, Schwartz, A. Jacob et Israel démontraient par des dosages minutieux que l'histidine du commerce contenait des traces d'histamine allant de 1/15^{e} à 1/10^{e} de milligramme, et, par conséquent, d'histamine active au point de vue pharmacodynamique.

A. Jacob pensa alors que le rôle attribué à l'Histidine par Weiss et E. Aron était en réalité le fait de l'histamine existant dans la dose thérapeutique injectable d'histidine à l'état « d'impureté ».

Cet auteur, selon la technique de Mann et Williamson, provoque à coup sûr, chez le chien, par des dérivations gastro-jéjunales variées, l'*ulcère peptique expérimental* qui, par une évolution rapide,

entraîne la mort de l'animal. Cette affection ou son évolution sont évitées si l'on injecte au chien une dose d'histamine égale à celle contenue dans les ampoules d'histidine commerciale, alors que l'histidine chimiquement pure restera sans effet.

En février 1938, A. Jacob et Israel, présentant un travail de la clinique médicale du Pr Merklen, réunissent 17 observations d'ulcéreux, chez lesquels ils obtiennent « *une sédation complète, précoce et* « *pratiquement constante de la douleur ulcéreuse* » par des injections sous-cutanées de 1/10e de milligramme d'histamine.

J. Dubarry et G. Frapin, pratiquant les mêmes épreuves thérapeutiques dans la Clinique médicale du Pr Duperie, obtiennent après dix-huit mois d'essais, des résultats favorables, tant en ce qui concerne le rythme des poussées ulcéreuses, que sur la durée « habituelle » de la crise, mais, toutefois, avec certains incidents, et ils publient 42 observations en août 1938.

Cependant, dès mars 1938, A. Lambling, s'appuyant sur une théorie différente de celle de A. Jacob et Israel, estime que la dose de (1/100e de milligramme) est le taux maximum qu'il y a intérêt à ne pas dépasser, et présente également des observations aussi favorables que les précédentes.

A la Consultation de Gastro-entérologie du Pr

LEBON, sous sa direction et avec le concours des Drs Roger MAIRE et Charles STORA, nous avons traité les consultants et certains malades du Service, d'abord selon la méthode de A. JACOB et ISRAEL, mais nous l'avons assez rapidement abandonnée pour le traitement aux doses préconisées par A. LAMBLING, dès que le Pr FOURMENT eut préparé pour notre Service une importante réserve de solutions injectables dosées à 1/100.000e, 1/1.500.000 et 1/25.000.000e de milligramme d'histamine chimiquement pure.

Après différents traitements par des séries de microdoses d'histamine, nous transformerons la posologie que nous avait donnée A. LAMBLING, pour ne plus utiliser qu'une seule variété de solution qui semble apporter le plus d'effets thérapeutiques.

Dans cette thèse inaugurale, que nous nous excusons de présenter si brève et si incomplète par suite des circonstances actuelles, nous diviserons notre travail de la façon suivante :

— Quelques notes sur l'histamine ;

— Une étude sommaire de la méthode de JACOB et ISRAEL, avec quelques observations du Service du Pr LEBON, comparées à celles publiées par la Clinique médicale du Pr MERKLEN et du Pr DUPÉRIÉ.

— Nous exposerons enfin la méthode de A. LAM-

BLING, les résultats qu'elle nous a donnés, et comment nous jugeons favorable de la modifier.

Au terme de ce travail, enfin, il nous semble difficile de conclure de la valeur de l'histamine employée à des doses très variables, nos observations étant souvent en contradiction avec celles des auteurs strasbourgeois, bordelais ou parisiens, mais aussi surtout parce que nos observations sont peu nombreuses, et que la guerre a interrompu nombre de nos traitements en cours, en fermant la Consultation, et en dispersant ceux qui la dirigeaient dans des Divisions lointaines. Il nous semble qu'il faudra étudier plus à fond les traitements par les microdoses d'histamine pour savoir si nous avons là vraiment une thérapeutique plus active de la diathèse ulcéreuse, que par l'histidine à doses pondérales ou que par tout autre traitement médical, à moins qu'avec le recul du passé, cette méthode ne rejoigne dans une liste bibliographique déjà très riche, très variée et très décevante, les nombreux autres traitements médicaux des ulcères gastro-duodénaux qui assuraient la guérison de l'ulcère et ont si rarement tenu leur promesse.

l'Histamine

L'HISTAMINE

Le concept d'hormone primitivement lié aux produits des glandes à sécrétions internes, s'est élargi dans ces dernières années. Il s'étend maintenant à toute une classe de substances élaborées par des cellules n'ayant pas subi de différenciation spéciale. Parmi ces « hormones tissulaires », il conviendrait de ranger des corps comme l'acétylcholine, l'histamine, et d'autres encore mal définis.

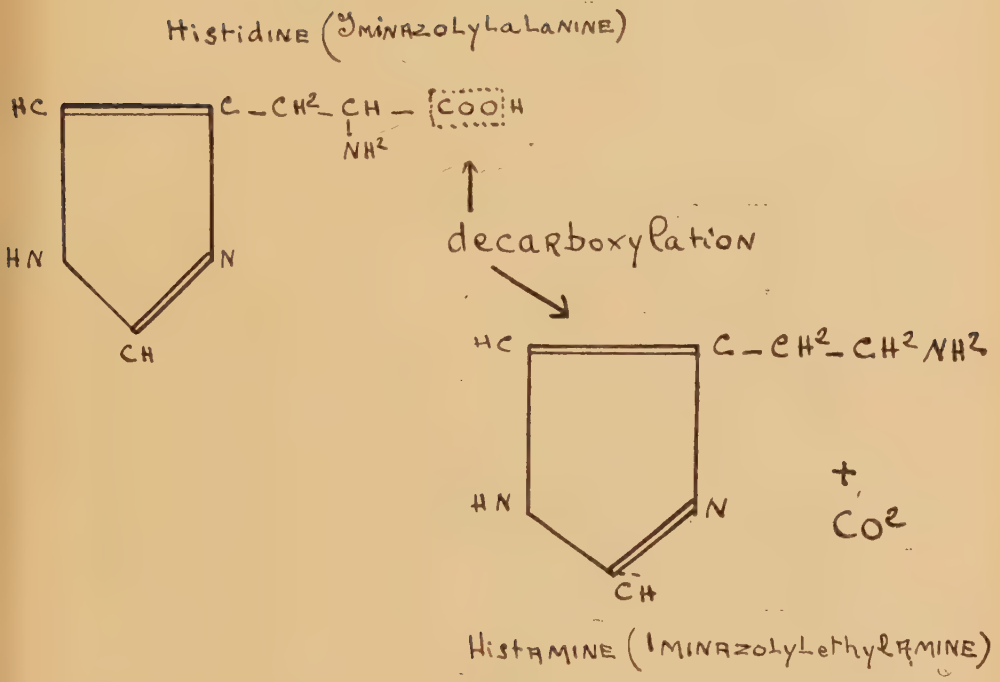
Les actions de leurs molécules sont essentiellement de caractère local, elles ne jouent pas de rôle dans la « *Régulation générale* » assignée aux Hormones proprement dites. De même que les constituants cellulaires, dont elles dérivent, elles ont une ubiquité qui les oppose aux hormones classiques, mais, fait remarquable, leur taux semble réglé par des systèmes diastasiques étroitement spécifiques : celui bien connu de la cholinestérase pour l'acétylcholine et celui récemment découvert de l'histaminase pour l'histamine.

Il en résulte un mode de régularisation d'un type tout autre que celui auquel nous sommes habitués.

De telles acquisitions sont susceptibles de modifier considérablement nos notions actuelles sur la pathologie tissulaire.

L'histamine ou iminazolylethylamine se trouve répartie dans toutes les régions du corps humain, c'est une substance banale au sein de l'organisme. On a pu la trouver à des taux très différents aussi bien au niveau du foie, des poumons, des muscles, du système nerveux, de la peau, que dans certaines sécrétions hormonales, aux propriétés actives desquelles elle contribue.

Si, comme le prétend Loeper, elle peut être apportée en nature par certains aliments, et l'on sait que les champignons n'en sont pas exempts, la plus grande partie de l'histamine qui se trouve dans le corps humain y est produite à partir d'un acide aminé, l'histidine ou iminazolylalanine par une réaction chimique due à l'action des germes intestinaux, et qui porte le nom de *décarboxylation*.



Cette Réaction est réalisée au sein de nombreux processus de putréfaction, ce qui explique que l'histamine a pu être découverte dans l'intestin ligaturé, où elle se forme sous l'action de la flore intestinale, qu'on a pu la découvrir au niveau des plaies de guerre graves et infectées, où elle a d'ailleurs été rendue responsable de l'état de choc engendré chez les blessés, par sa toxicité.

Enfin, il existerait au sein de certains tissus vivants, une carboxylase de l'histidine. Des recherches ré-

centes de Werle en 1937 ont montré qu'il existe dans des extraits de reins de lapin et de cobaye, une substance capable de décarboxyler toute sorte d'acides aminés : Tyrosine, tryptophane, histidine. Ceci jette un jour nouveau sur l'origine de l'histamine et sur l'existence d'un nouveau système générateur, carboxylase de l'histidine.

Par ailleurs, il existe aussi un système destructeur, ou Histaminase, qui inactive l'histamine par un processus chimique encore mal expliqué. Cette Histaminase, trouvée par Best et Mac Henry (1929-1930) dans les reins, se retrouve aussi dans le duodénum, le jéjunum et le cœcum. Elle doit, vraisemblablement, régler le teneur en histamine des tissus. C'est grâce à cette Histamine spécifique que l'on a pu montrer que la substance analogue à l'histamine, présente dans les poumons, et qui est détruite par cette diastase est réellement de l'histamine (Daly et Schild, 1934-1935).

Cette Histaminase, nous l'avons dit, est spécifique, elle n'attaque ni la Tyramine, ni la Tryptamine. Selon Edelbacher et Zeller, l'histaminase rénale est un ferment oxydant de type hemine car l'histamine est décomposée en présence d'oxygène.

Enfin l'acide ascorbique, en présence d'oxygène, et de traces de $FeCl^3$ ou d'hémine est capable de décomposer l'histamine et aussi l'histidine et de nom-

breux dérivés de l'imminazol comme l'ont montré en 1937 Edelbacher et A.-V. Segesser.

L'Histamine, nous l'avons vu n'est pas l'apanage d'une glande unique. On la trouve partout dans l'organisme de l'homme, où elle joue un rôle considérable, particulièrement important dans le maintien de l'équilibre des fonctions neuro-végétatives. Quoique ce rôle soit encore imprécis, l'action de cette amine a donné lieu à de nombreuses recherches, et ces recherches ne laissent qu'à peine entrevoir encore, son importance physiologique.

Ce n'est que dans certaines circonstances pathologiques, que l'histamine donne lieu à des manifestations cliniques qui expriment son existence. Sans ces manifestations souvent bruyantes, sa présence dans le corps humain resterait absolument silencieuse, ce qui a fait dire qu'à l'état de santé, l'organisme renferme une histamine « *Immobile* », ou à l'état potentiel et que c'est la libération de cette histamine, sous l'action d'une agression quelconque, qui engendre des manifestations pathologiques.

Cette libération Histaminique peut être déclanchée par des mécanismes bien différents :

— Une injection intradermique d'un liquide quelconque ;

— Des causes allergisantes telles que :

froid, chaleur, facteurs atmosphériques, facteurs alimentaires.

Ces causes allergisantes déterminent alors des accidents pathologiques tels que :

Asthme, rhume des foins, urticaire, migraine, vomissements, etc...

A la lumière des notions récentes acquises sur le rôle de l'histamine, ces accidents hyperergiques ne relèveraient pas directement des causes que l'on a coutume d'invoquer, mais d'une auto-intoxication histaminique, produite par la mobilisation même de l'histamine et son passage à doses considérables dans le sang. L'Histamine devient dans ce cas un véritable « *transmetteur chimique* », selon l'expression de Gajdos et de Noël Fiessenger. Ce transmetteur chimique peut être libéré chez un même sujet, sous l'effet des agressions multiples et différentes que nous avons citées plus haut.

Cette notion explique la production dans un même organisme de réaction hyperergiques identiques sous l'effet de causes allergisantes variées, et l'histamine devient ainsi : « *Un intermédiaire chimique spécifi-* « *que entre la variété des causes et l'identité de ré-* « *action de l'organisme* », comme l'ont dit encore Gajdos et Noël Fiessenger.

L'on explique ainsi que, sous l'effet d'une même cause allergisante, un même individu présente tour à tour des réactions différentes : Urticaire, asthme, rhume des foins, eczéma, migraine, vomissements, et on groupe ainsi dans un chapitre plus moderne et plus séduisant tout un ensemble de maladies que Bouchard avait rassemblées sous le qualificatif d'asthritisme, et qui plus tard passa, à tort, dans le cadre trop élargi de l'anaphylaxie.

L'injection parentérale d'histamine produit chez l'homme certaines réactions, qui paraissent relever, dans la mesure où nous pouvons parler avec précision, de leur mécanisme, d'un trouble de l'équilibre du système neuro-végétatif.

Une dose voisine du Milligramme, introduite par voie sous-cutanée ou intradermique, par dépôt sur scarifications, par ionisation, produit chez un sujet normal une réaction locale qui s'exprime par la triade de Lewis :

— Rougeur et chaleur de la peau ;

— Papules blanchâtres donnant un œdème confluent, cet œdème augmente pendant 2 heures, il est entouré d'une auréole rouge et disparaît sans laisser de traces.

On connaît l'action antialgique que possède cette réaction locale, et qui est depuis longtemps déjà utilisée en thérapeutique. Cette même dose engendre, en outre, une réaction générale, qui se manifeste au niveau de la face par une vasodilatation intense accompagnée d'une sensation de chaleur nettement accusée par le sujet, et de malaises qui varient selon les individus.

Cette réaction générale se manifeste en augmentant les sécrétions glandulaires, en perturbant les constantes sanguines, augmentant le taux de l'urée et la valeur de la réserve alcaline, mais sans avoir d'action sur la glycémie.

Elle provoque enfin de la tachycardie, une baisse de la Tension artérielle, elle dilate tous les capillaires superficiels et profonds et déclanche une vasoconstriction veineuse intense.

Enfin, au niveau de l'estomac, et nous n'insisterons pas sur ces données très connues, on sait qu'elle provoque une vaso-dilatation de la muqueuse antro-pylorique, souvent accompagnée de petites hémorragies en nappes, une contraction de l'antre qui accélère l'évacuation de l'organe, et enfin une hypersécrétion chlorhydro-peptique en trois stades, que nous révèle communément le tubage gastrique.

De toutes ces manifestations gastriques, consécutives à l'injection d'Histamine, retenons l'augmenta-

tion de l'acide chlorhydrique, car nous savons que cette sécrétion active est considérée par certains auteurs, comme un facteur important d'entretien, s'il n'est même causal, de l'ulcère gastro-duodénal, de même que la considérable augmentation du pouvoir peptique.

C'est en partant de ces diverses notions d'ordre théorique et pratique que certains auteurs ont tenté de traiter l'ulcère d'estomac par l'histamine.

Traitement par injections sous-cutanées d'I/IO^{eme} de milligramme d'Histamine

TRAITEMENTS PAR INJECTIONS SOUS-CUTANEES D'1/10e DE MILLIGRAMME D'HISTAMINE

A la Clinique médicale du Pr Merklen à Strasbourg, A. Jacob et Israel ont utilisé l'Histamine à doses pondérales, en pratiquant chez l'ulcéreux en poussées évolutives, une série de 10 injections quotidiennes d'un dixième de milligramme d'Histamine. Ces auteurs expliquent l'effet heureux et durable qu'ils constatent sur l'élément douleur au cours de la maladie ulcéreuse, non seulement par le pouvoir antialgique de la drogue, mais surtout par la réaction viscérale qu'elle produit au niveau de l'estomac, y déclanchant d'une part: une vasodilatation de l'antre qui supprime l'ischémie locale qu'ils considèrent comme facteur d'entretien de l'ulcère, et d'autre part en provoquant une contraction de la fibre lisse qui favorise l'évacuation du contenu gastrique ainsi que cela a été vérifié sous l'écran radioscopique. Cette évacuation accélérée supprime le facteur de stase antrale que Leriche considère comme étant à l'origine d'un réflexe qui entretient une hyperchlorhydropepsie souvent observée au cours de l'ulcère.

Leriche a du reste émis l'hypothèse, qu'il a illustrée par un schéma connu, que ce réflexe antro-pylorique serait le principal facteur d'entretien de la maladie ulcéreuse.

Enfin le Pr Schwartz ayant montré que les ampoules d'histidine, utilisées dans le commerce pour le traitement de l'ulcère gastrique, contiennent à l'état d'impureté des traces non négligeables d'Histamine voisine du 1/10e de milligramme, Israel et Jacob pensent que ce taux d'histamine, seul, rend efficace le traitement de l'ulcère par l'histidine selon la méthode de Weiss et Aron.

Jacob expérimente sur le chien, l'histamine et l'histidine chimiquement pure, il constate que seule l'histamine arrête ou empêche la production de l'ulcère chez le chien porteur de dérivations gastro-jéjunales, selon la technique de Mann et Williamson, alors que l'Histidine chimiquement pure reste sans effet.

En se basant sur ces expériences et sur les dosages du Pr Schwartz, ils établissent leur posologie d'histaminothérapie de l'ulcère gastrique ou duodénal, chez l'homme.

En février 1938, ces auteurs publient 17 observations d'ulcéreux chez lesquels l'injection journalière de 1/10e de mg. d'histamine pendant dix jours amène une « *sédation complète de la douleur ulcéreuse,* « *souvent très précoce, rarement tardive, et prati-*

« *quement constante* ». En aucun cas, ils ne signalent d'incidents, et dans la plupart des cas, une seconde série d'injections ne semble pas nécessaire.

J. Dubarry et G. Frapin, ayant commencé dès décembre 1936 des essais identiques, présentent 42 observations également favorables, mais s'ils emploient les mêmes doses d'Histamine pendant dix jours, ils jugent nécessaire de reprendre une nouvelle série d'injections au bout de 10 à 20 jours, en les répétant, si besoin en est, après un repos d'égale durée.

Dans les cas favorables, l'ulcéreux pratiquement guéri ne recevra plus que deux séries de dix injections dans l'année, à l'époque où il avait jadis ses crises les plus douloureuses et les plus importantes.

Ces auteurs, cependant, signalent des incidents et c'est sur ceux-ci que nous allons insister, puisqu'il nous a été impossible, dans des conditions sensiblement identiques et avec le même produit, d'obtenir des résultats aussi heureux.

Incidents au moment de l'injection :

— Réaction locale, placard rouge que nous avons souvent constaté ;

— Réaction générale, état « d'énervement » ou bien lassitude, somnolence, bouffées de chaleur, vertiges, variation de la tension artérielle. Dans deux

cas, hematémèses, au début du traitement histaminique, enfin, incidents plus durables, modifications tensionnelles, dans un sens ou dans l'autre.

Quant à nous, dans les quelques observations que nous rapportons ici, nous avons toujours eu des incidents et c'est à la demande des malades que nous avons suspendu le traitement par l'histamine au 1/10 de mg., et certains même, à qui nous demandions de persévérer, ont abandonné la consultation.

OBSERVATIONS

du SERVICE et de la CONSULTATION

de GASTRO-ENTEROLOGIE

du Professeur Jean LEBON

(Injections d'1/10^{e} de mg. d'Histamine)

OBSERVATIONS
du SERVICE et de la CONSULTATION
de GASTRO-ENTEROLOGIE
du P^r Jean LEBON

(Injections de 1/10 de mg. d'Histamine)

Nous utilisons, pour des injections sous-cutanées profondes, une solution préparée avec du bi-chlorhydrate d'Histamine (Imido de Hoffmann Laroche), 1/10 de mg. dans 1 cm^3 de sérum physiologique. Nous pratiquons (hormis dans deux cas), pendant dix jours consécutifs ces injections, chaque matin, soit chez les malades hospitalisés dans le service, soit chez ceux qui viennent en traitement à la consultation de gastro-entérologie du même service. Les consultants sont soumis à un régime « large », pâtes, purées, légumes bouillis au beurre, et viandes grillées, et continuent dans la mesure du possible à vaquer à leurs occupations.

OBSERVATION I

Vital L...., 35 ans. Chauffeur mécanicien de poids lourds.

Souffre de l'estomac depuis quatre ans, par périodes, avec intervalles de mieux aller absolu, au cours desquels le malade se croit guéri. Histoire ulcéreuse cliniquement et radiologiquement typique. Très amélioré au début par les alcalins, puis par le bismuth, il fait, en 1936, une « crise » violente et persistante, qui ne cède qu'à 21 injections de Laristine. Le malade est alors amélioré pour deux ans et reprend une activité et une alimentation normales. Depuis février 1938, vomissements, douleurs intenses, malgré un régime lacté strict. Amaigrissement notable.

En fin février 1938, on instaure un traitement histaminique à l'exclusion de toute autre thérapeutique.

Par erreur, le malade reçoit le premier jour 1 mg. d'histamine et le deuxième jour un demi mg. d'histamine, puis huit injections de 1/10 de mg. d'histamine en solution saline.

Le premier jour, le malade présente une triade de Lewis très nette, et sur le champ, de violentes douleurs gastriques qui durent une demi heure. En outre, il accuse de l'oppression, des sueurs profuses, une céphalée persistante et une crise gastrique nocturne intense.

On note une chute de la tension artérielle dès les premières injections et qui persistera après le traitement.

Chaque injection d'histamine, même à la dose de 1/10 de mg., produira chez notre malade des phénomènes locaux et généraux aussi intenses ; cependant, à partir de la cinquième injection, on note une atténuation des phénomènes gastriques douloureux et le malade, qui tolère mal le lait, demande à ce que son régime soit élargi. Les douleurs disparaîtront progressivement et à la fin du traitement, le malade déclare ne plus souffrir, mais se plaint toujours des troubles engendrés par l'injection d'histamine, à tel point que présentant une nouvelle crise un mois après la fin du traitement, il refuse une nouvelle série d'Histamine à doses pondérales.

A noter qu'avant le traitement, un tubage gastrique avait montré une réaction de Kastle Meyer faiblement positive. Immédiatement après le traitement, cette même réaction est nettement positive. Par contre, le taux d'HCl libre et d'HCl total a nettement diminué.

OBSERVATION II

K... Georges, marchand forain, 33 ans.

Souffre de l'estomac, depuis dix ans ; les crises

gastriques douloureuses affectent depuis deux ans le type ulcéreux, et lors d'une hospitalisation, il y a un an, dans un autre service de médecine (d'après des radiographies en série du bulbe duodénal), on a conseillé au malade une intervention qu'il a refusée.

Actuellement, il présente du point de vue radiologique, des signes très nets d'ulcère du bulbe duodénal, directs et indirects, avec une image diverticulaire de la base du bulbe.

Il y a cinq ou six ans, les douleurs ont été facilement calmées par les alcalins, puis par le Bismuth.

En 1937, 21 injections de Laristine ont décapité une crise et le malade n'a plus souffert pendant un an.

Au début de février 1938, crise très douloureuse, subcontinue. Six injections de Laristine restent sans action.

Hospitalisé, il recevra successivement 12 injections d'histamine à 1/10 de mg. et accuse, à la fin du traitement, une amélioration légère qui ne persistera pas plus de 15 jours. Ayant présenté, comme le malade de l'observation précédente, de violentes réactions locales et générales, il refuse tout traitement par l'Histidine ou par l'Histamine. Il reviendra souvent à la consultation où on lui donne avec peu d'efficacité, des alcalins, du bismuth, des solutions de belladone, puis il abandonne la consultation.

OBSERVATION III

Louis D... Cultivateur, 50 ans.

Ce malade est en traitement à la consultation depuis avril 1937 car il souffre de l'estomac par périodes plus ou moins longues, depuis 18 ans. Ypérité en 1917, il est fait prisonnier en mars 1918 et sera soumis à une alimentation carencée et avariée. Depuis un mois et demi (15 février 1937), il accuse des crises ulcéreuses gastriques typiques, a des selles très noires, des vomissements fréquents mais non sanglants.

Une radiographie confirme le diagnostic d'ulcère duodénal. En juin 1937, il reçoit une série de 21 injections de Laristine, qui l'améliore très nettement, dès la troisième injection et il ne souffrira plus jusqu'en mars 1938.

A cette époque, les douleurs reprennent avec autant d'intensité et de fréquence que l'année précédente.

Ce malade est un bronchiteux chronique avec tendance à l'emphysème et malgré cette contre-indication, il est soumis à un traitement par l'histamine.

Il reçoit en dix jours 10 injections de 1/10 de mg. d'histamine. Il réagit intensément dès la première injection, et l'intensité des réactions ira en s'accroissant : vomissements liquidiens matin et soir, céphа-

lées intenses, durables (10 heures et plus). Vertiges, hyper-sécrétion bronchique.

Asthénie massive ; le malade, qui n'habite pas très loin de l'hôpital, éprouve beaucoup de peine à s'y rendre : il est essoufflé, sa tension artérielle a baissé et cette baisse demeure constante. Du point de vue gastrique, très légère amélioration à la sixième injection, amélioration franche pendant les trois jours qui suivent la fin du traitement, puis le malade souffre de nouveau matin et soir.

OBSERVATION IV

P... François, chauffeur de camion, 31 ans.

Ce malade présente depuis un an des crises ulcéreuses typiques au cours desquelles il est obligé d'interrompre son travail. Il utilise, en cours de crise, les alcalins à hautes doses. Périodes intercalaires de mieux aller relatif, avec ébauches de crises se calmant sans alcalins.

Depuis juillet 1937, les douleurs sont sub-continues, elles sont peu calmées par les alcalins, le malade provoque des vomissements qui le calment.

Du point de vue radiologique : spasme pylorique, bulbe duodénal très suspect.

En fin mars 1937, on entreprend un traitement par

l'histamine ; cette médication reste sans effet, elle accentue les phénomènes douloureux, provoque des vomissements et des troubles généraux qui effrayent le malade. Devant la persistance des douleurs et un état général se faisant chaque jour plus inquiétant, on suspend le traitement histaminique et on pratique 21 injections de Laristine. Ce malade sera très amélioré momentanément, puis il recevra des microdoses d'histamine et finalement demandera l'intervention.

OBSERVATION V

Laoufi Hocine, 35 ans, portefaix.

Il souffre de l'estomac depuis un an environ, mais sans rythme et sans horaire bien précis. Le diagnostic d'ulcus bulbaire est posé radiologiquement, bien plus que cliniquement.

En janvier 1938, huit injections d'histidine ont considérablement amélioré le malade, qui reprend du poids et peut tolérer une alimentation normale.

Au début de mars 1938, il recommence à souffrir et recevra douze injections de 1/10 de mg. d'histamine qui ne l'améliorent en aucune façon. Le malade réagit peu à l'histamine, mais les douleurs demeurent vives et les vomissements fréquents. A la suite du traitement, il restera alité un mois environ ; son

état général s'altère rapidement, et de nouveau il ne tolère qu'un régime lacté strict.

En fin avril 1938, il reçoit 21 injections de Laristine qui améliorent son état général et interrompent la crise ulcéreuse.

A ces cinq observations d'histaminothérapie, nous pourrions en ajouter trois autres de malades ayant abandonné la consultation entre la troisième et la sixième injection, soit par suite de leur intolérance à l'histamine, soit parce que cette méthode ne leur apportait pas la guérison promise, ou encore aggravait leur état pathologique.

Certes, nous n'avons jamais constaté d'accidents sérieux par suite de l'emploi de cette drogue, mais les réactions locales et générales ont toujours été assez marquées et les résultats si précaires, que nous avons abandonné cette méthode pour les microdoses d'histamine préconisées par A. LAMBLING.

Il se peut, comme nous l'a dit le Dr. LAMBLING, que « *nous ayons joué de malchance dans nos essais thérapeutiques* » et nous ne voudrions pas que ce chapitre de notre thèse inaugurale, étayé par un nombre si restreint d'observations, fasse le procès d'une méthode qui a donné de si bons résultats à d'autres auteurs.

Traitements par injections sous-cutanées d'Histamine à doses infinitésimales

TRAITEMENTS PAR INJECTIONS SOUS-CUTANEES D'HISTAMINE A DOSES INFINITESIMALES

Le Docteur A. Lambling, se plaçant à un point de vue plus général, envisage le rôle de l'histamine sur la totalité de l'organisme, et non plus seulement son action locale sur l'estomac.

Il se base sur toutes les perturbations neuro-végétatives, qu'occasionne l'histamine en sa qualité de transmetteur chimique et qui s'exprime par des manifestations dites « allergiques », ou par de simples modifications humorales, comme les variations de la réserve alcaline, de la cholesterolhemie, et que l'on peut facilement mettre en évidence par des injections sous-cutanées de doses d'histamine inférieures au demi mg.

Si l'on admet que la maladie ulcéreuse, et son hyperchlorhydrie fréquente s'accompagne de manifestations neuro-végétatives, variables dans leur intensité, mais pratiquement constantes, on peut admettre aussi, sans que cela n'ait jamais été scientifiquement démontré, que l'Histamine joue peut-être un rôle dans l'apparition et l'entretien de cette maladie.

De là vint l'idée émise par LAMBLING, de développer dans l'organisme un pouvoir anti-histaminique aussi efficace contre l'ulcère gastro-duodénal que contre les maladies allergiques, telles que l'asthme, l'urticaire, le rhume des foins.

Cette vaccination anti-histaminique peut être obtenue en introduisant dans l'organisme, par voie sous-cutanée, des doses infinitésimales d'histamine de l'ordre de 1 pour 25 millionièmes de mg. au début, pour terminer par des injections de 1 pour cent millièmes de mg.

Remarquons, en passant, que cette vaccinothérapie anti-histaminique rappelle un peu la pepsinothérapie, par laquelle LOEPER tentait de développer dans l'organisme de l'ulcéreux, un pouvoir antipeptique salutaire.

En faveur de cette théorie, LAMBLING invoque la sensibilité de l'organisme humain à des doses infinitésimales d'histamine. Il estime que le taux de 1/10 de mg. est beaucoup trop élevé pour être employé sans risque, et il utilise à doses progressives les dilutions que nous avons citées ci-dessus et selon une technique que nous exposerons plus loin.

Le calcul montre que la quantité d'histamine injectée pour obtenir un état de vaccination anti-histaminique est très faible et dépasse à peine un milligramme pour une série de vingt injections.

Cette quantité d'histamine n'est cependant pas négligeable et l'on sait que BERSIN et LÉO ont constaté qu'à la dilution de 1 pour 10 millionièmes de mg., l'histamine provoque un renforcement des battements du cœur de la grenouille.

D'autres auteurs ont montré qu'à la dilution de 1 pour 25 millionièmes de mg., une injection excite encore les contractions de l'utérus de la femme et du cobaye femelle.

Enfin, à une dilution plus élevée encore : 1 pour 500 millionièmes de mg., LOEPER et SPIRO ont pu déterminer les contractions de l'intestin du cobaye en survie et cette action n'a pas été modifiée par l'atropine.

Ces quelques faits montrent que l'histamine est un agent pharmacodynamique puissant, et ils expliquent en outre qu'au cours de l'emploi thérapeutique que nous en avons fait chez l'homme à la dose de 1/10 de mg., nos malades se soient révélés si sensibles et assez peu disposés à recevoir une nouvelle série d'injections identiques.

Technique du traitement par les microdoses d'Histamine

TECHNIQUE DU TRAITEMENT PAR LES MICRODOSES D'HISTAMINE

Nous exposons ici la technique de traitement par les microdoses d'histamine telle qu'elle nous a été donnée par le Dr A. LAMBLING ; c'est celle que nous avons utilisée pour la plupart de nos malades et ce n'est qu'après plusieurs mois de traitement que nous n'utiliserons plus qu'une varitété de solution.

Le Pr FOURMENT nous a préparé un stock considérable d'ampoules, aux dilutions ci-dessous indiquées en partant d'une Histamine commerciale, le bi-chlorhydrate d'Histamine Laroche ou Imido.

On utilise, pour une cure histaminique, trois dilutions :

Solution A : 1 pour 25 millionièmes de mg. d'Histamine par cm^3.

Solution B : 1 pour 1 million cinq cent millièmes de mg. d'Histamine par cm^3.

Solution C : 1 pour cent millièmes de mg. d'Histamine par cm^3.

Le malade reçoit le premier jour, en une injection sous-cutanée, 1/4 de cm^3 de la solution A.

Le jour suivant, 1/2 cm^3, puis le lendemain et le surlendemain 1 et 2 cm^3 de cette même solution A.

Du cinquième au huitième jour, il recevra, avec la même progression, 1/4, 1/2, 1 et 2 cm^3 de la solution B.

Enfin, le neuvième jour, 1/4 de cm^3 de la solution C ; le dixième, 1/2 cm^3 de cette même solution et le onzième, 1 cm^3. Cette dose sera répétée pendant neuf jours.

Soit un traitement de vingt jours, avec une dose totale d'Histamine de 0 gr. 00.011.011, soit un peu plus de 125 gamma pour une cure complète.

Les injections sous-cutanées profondes sont faites soit au bras, soit à la cuisse, au moyen d'aiguilles fines.

Pour nos dix premiers malades, nous avons fait des études de la tension artérielle et nous avons constaté que celle-ci n'a pas varié d'une façon appréciable. Nous avons également pratiqué chez eux, avant et après chaque injection, des formules et des numérations globulaires et nous n'avons trouvé aucune modification des éléments du sang ou de leur nombre, tant en cours du traitement qu'à la fin de celui-ci.

La plupart de nos malades sont des consultants qui viennent chaque jour à l'hôpital ; certains d'entre eux, et les moins nombreux, sont hospitalisés dans le service. Tous sont soumis à un régime large.

OBSERVATIONS

de la CONSULTATION et du SERVICE

du P^r^ Jean LEBON

(Microdoses d'Histamine)

OBSERVATIONS DE LA CONSULTATION ET DU SERVICE DU Pr JEAN LEBON

(Microdoses d'Histamine)

ECHECS

OBSERVATION I

M..., 55 ans. Courtier en bijoux.

Ulcus bulbaire évoluant depuis mars 1937. Une seule accalmie en octobre.

Radiographie : Niche volumineuse au sommet du bulbe.

Traitement :

1° Décembre 1937 : 21 injections de Laristine : Accalmie passagère puis reprise des douleurs.

2° Mai-juin 1938 : Une série de microdoses n'amène aucune sédation. Hématémèse abondante le 28 juin.

Gastroentérestomie le 8 juillet 1938 ; ulcus bulbaire adhérant au pancréas.

Décès le 10 juillet par hémorragie post-opératoire.

OBSERVATION II

D..., 28 ans, serrurier.

Ulcus duodéno-pylorique évoluant depuis 1934. confirmé par des examens radiographiques.

Les poussées évolutives résistent à :

12 injections de paratyrone en février-mars 1934;

9 injections de laristine en décembre 1938.

Microdoses histaminiques de mai à juin 1938.

Le malade est amélioré par les premières injections, puis les douleurs reprennent et persistent tout l'été. Elles s'accompagnent d'une sensation de ballonnement gastrique.

Un deuxième traitement par microdoses est entrepris au début d'octobre 1938, mais en raison de l'insuccès persistant, on l'abandonne à la 13^{e} injection et on conseille l'intervention chirurgicale.

Un deuxième examen radiographique du D^{r} Le Génissel montre une niche du canal pylorique.

Intervention le 22 octobre 1938 (P^{r} Pierre Goinard). Ulcère pylorique postérieur, sténosant, perforé et bouché par le pancréas. Gastrectomie Polya.

Le malade revu en mars et en juillet 1939 va parfaitement bien.

OBSERVATION III

Laoufi Hocine, portefaix, 35 ans.

Il s'agit du malade sont il a été question dans le chap précédent (observation n° V).

Traité en fin avril 1938 par une série de 21 injections de Laristine l'état général s'est amélioré, les douleurs ont disparu.

On pense consolider cette amélioration par une série de microdoses d'Histamine en mai-juin 1938. En cours de traitement apparaissent de légères douleurs qui vont en s'accroissant; le traitement terminé le malade souffre violemment, vomissements pluriquotidiens, il s'alite et n'accepte pour toute thérapeutique qu'un régime lacté strict.

En septembre son état général s'est amélioré, il a repris son travail, souffre encore par intermittences, mais refuse de revenir à la consultation.

OBSERVATION IV

S..., 22 ans, cafetier.

Ulcère duodénal évoluant depuis trois ans.

Radiographie (Dr Le Genissel): Microbulbe ulcéreux et sténose pylorique secondaire.

Traitement : 21 injections de Laristine en janvier 1937 les douleurs disparaissent dès la 8e injection.

En mai 1938 nouvelle poussée douloureuse. On entreprend une série de microdoses.

Les dix premières injections améliorent sensiblement le malade, mais les 11, 12, 13, 14es injections sont suivies d'une recrudescence de douleurs. Le malade abandonne la consultation et est perdu de vue.

OBSERVATION V

B... Ahmed, 15 ans 1/2.

Ulcère évoluant depuis 2 ans par périodes douloureuses de 3 semaines. Ces crises gastriques ont été précédées par des crises d'asthme qui se sont manifestées pendant un an, et ont disparu pour faire place à l'état dyspeptique actuel.

Radiographie : Bulbe punctiforme très suspect.

Traitement : juillet 1938. Une série complète de microdoses d'histamine est sans influence aucune sur l'évolution de cette poussée.

Le malade qui revient fréquemment à la consultation déclare constater une amélioration de son état en septembre, amélioration qui semble concorder avec la fin de la poussée évolutive.

En janvier 1939, le malade présente une nouvelle poussée évolutive très douloureuse et les microdoses d'histamine sont de nouveau inefficaces. Le malade refuse l'intervention chirurgicale et abandonne la Consultation.

OBSERVATION VI

P... François, chauffeur de camion, 31 ans.

Il s'agit également d'un malade traité précédemment par des injections d'un 10e de milligramme d'Histamine (observation n° IV du chapitre précédent). En juin 1938 il présente une nouvelle poussée évolutive et il est soumis au traitement par les microdoses qui atténuent faiblement l'intensité des douleurs, qui reprennent plus violentes en août. Le malade réclame alors de la Laristine qui calme rapidement les douleurs, mais pour 10 jours seulement.

Le malade demande alors une intervention, et le 14 septembre il est gastrectomisé par le Pr Goinard pour ulcus Bulbaire.

Parfaitement amélioré par l'intervention, ce malade ne reviendra plus à la consultation, mais rencontré en ville plusieurs fois avant la guerre, il nous confirme qu'il ne souffre plus du tout, reçoit une alimentation normale et a repris son travail.

OBSERVATION VII

A... Salah, 38 ans, docker.

Opéré en 1934 pour un ulcère du duodénum évoluant depuis 2 ans. Gastro-entérostomie.

Reprise du syndrome ulcéreux au début de mars 1938, avec Hématémèse.

Radiographie : Enorme niche de la petite courbure de l'estomac, aucune anomalie au niveau de la bouche de Gastro-entérostomie (Dr Le Genissel).

Le malade est hospitalisé, avec obligation de garder le lit et soumis au régime ordinaire.

Il reçoit en juin une série complète de microdoses d'histamine, il ne souffre plus dès la 3e injection et quitte l'hôpital le 10 juillet, il a grossi de 10 kgs.

Vers la fin de juillet, il revient à la consultation. car il présente une nouvelle poussée ulcéreuse particulièrement douloureuse. Il n'est pas hospitalisé et vient chaque jour pour recevoir une nouvelle série de microdoses qui reste absolument inefficace.

Il accepte l'intervention. - Gastrectomie (Pr Duboucher).

Le malade meurt de broncho-pneumonie.

OBSERVATION VIII

S... Albert, 26 ans, journalier.

Ulcère duodénal évoluant depuis l'été 1936.

Radiographie : Bulbe en trèfle, signes indirects d'ulcère.

Depuis octobre 1937, le malade souffre d'une façon continue.

Traitement : Microdoses d'histamine pratiquée en pleine poussée évolutive, le malade est amélioré dès la 1re injection, mais le traitement terminé le 8 juillet, le 10, le malade souffre de nouveau avec intensité. Il refuse une nouvelle série de microdoses mais accepte une série d'injection de Laristine.

Ce malade revu cinq mois après n'a plus souffert et se considère comme absolument guéri.

OBSERVATION IX

L... Vital, 35 ans, chauffeur-mécanicien de poids lourds.

Ce malade a déjà été traité par des solutions d'histamine de 1/10e de milligramme (observation I du Chap. précédent), il a continué à présenter des crises gastriques intermittentes jusqu'en fin octobre

1938, époque à laquelle il accuse de nouveau un syndrome gastrique très douloureux avec altération rapide de l'état général, à tel point qu'il est hospitalisé dans le service, où il reçoit une série complète de microdoses d'histamine; légèrement amélioré lors de la troisième injection il recommence à souffrir vers la fin du traitement et une radiographie, montre la persistance au niveau du bulbe duodénal de la même déformation en trèfle très accentuée que l'on avait constaté lors d'un 1er examen. En outre, il présente des signes indirects d'ulcère. Le malade réclame l'intervention.

En janvier 1939 le Pr Duboucher pratique une gastro-entérostomie postérieure classique pour ulcus duodénal ancien.

Dix jours après l'intervention les douleurs gastriques reprennent avec autant d'intensité que par le passé et le malade se plaint de la même sensation de distension gastrique douloureuse.

Un examen radiographique ne montre aucune anomalie de la bouche de gastro-entérostomie, on note seulement un transit très accéléré. Une série de tubages gastriques met en évidence une achylie presque absolue.

Les douleurs deviennent si pénibles que le malade demande une nouvelle intervention, on pratique une gastrectomie au cours de laquelle on découvre un ul-

cère volumineux de la bouche de Gastro-entérostomie qui n'avait pu être mis en évidence par des clichés en série.

Le malade est amélioré par la deuxième intervention mais peu après il ne reparaît plus à la consultation.

OBSERVATION X

D... Abd-el-Kader, 43 ans, journalier.

Ulcus duodénal évoluant depuis 1932 par périodes douloureuses entrecoupées d'accalmies. Depuis 3 ans les périodes se sont soudées, il n'y a plus d'accalmies.

Examen radiologique : ulcère duodénal vraisemblablement ancien dont les images radiologiques se superposent bien à l'histoire clinique.

En février 1939, il reçoit une série complète de microdoses sans en retirer aucune amélioration.

En avril, il est traité par une série de 21 injections de Laristine qui améliore peu son état général et reste sans effet sur les troubles gastriques douloureux, par contre ce malade va être très amélioré par des pansements gastriques bismuthés.

AMELIORATIONS

OBSERVATION XI

L...., 66 ans, chauffeur de Taxi.

Souffre depuis 28 ans de crises gastriques douloureuses bi-annuelles, vomissements abondants depuis 2 ans.

Radiographie : Sténose du pylore d'origine ulcéreuse.

Traitement : en janvier 1937, 21 injections de Laristine en pleine poussée évolutive, donnent une amélioration nette.

En mai 1937 une deuxième poussée évolutive nécessite une nouvelle série de Laristine.

En mai 1938 enfin, le malade qui n'a pas souffert depuis un an malgré un régime très élargi recommence à souffrir par intermittence; il reçoit alors un traitement complet par microdoses d'histamine. L'amélioration est nette, immédiate et durable puisque le malade revu en mai et en juillet 1939 déclare ne plus avoir jamais ressenti aucun trouble gastrique.

OBSERVATION XII

A... Ali, 36 ans, sans profession.

Souffre depuis 8 ans de crises gastriques ulcéreuses et a été gastrectomisé en 1934. Il présente trois mois après cette intervention des douleurs précoces, rythmées par les repas, par période de cinq à six jours.

L'examen radiographique ne montre aucune lésion appréciable.

Traité par des microdoses d'histamine en mai 1938 le malade accuse une sédation nette et immédiate des douleurs.

Revu en mars 1939 il n'a plus ressenti aucun trouble.

OBSERVATION XIII

G... L...., 48 ans, watmann.

Radiographie : Ulcus bulbaire chez un malade présentant des poussées évolutives douloureuses depuis 1931. A partir du mois de décembre 1937 il souffre d'une façon continue.

Hospitalisé en juin 1938, il est mis au repos et les douleurs disparaissent dès la cinquième injection d'une série de microdoses d'histamine. Le malade reprend du poids, sort de l'hôpital et reste au repos chez lui pendant un mois. Avant de reprendre son

travail, il revient à la consultation en parfaite santé et déclare n'avoir plus souffert.

En avril 1939, il accuse de nouveau des douleurs post prandiales suivies de vomissements qui calment la douleur presque à coup sûr.

Une radiographie montre un bulbe très déformé avec une niche hydroaérique appendue à la petite courbure Bulbaire.

Il reçoit alors en mai 1939 une nouvelle série d'histamine mais exclusivement faite avec la solution C (20 injections en 20 jours de 1/2 cm^3 de la solution à un pour cent millièmes de mg. d'Histamine).

Lors de la quatrième injection le malade accuse quelques malaises très fugaces, sueur, vertiges, chaleur de la face, mais le sixième jour il est parfaitement amélioré et reprend son métier pénible.

Revu en septembre 1938 il déclare n'avoir plus souffert.

OBSERVATION XIV

B... Djira, 33 ans, chanteur comique.

Gastro-entérostomisé pour ulcus perforé en novembre 1935, ce malade souffre de nouveau en 1937,

aussi violemment que par le passé, les douleurs sont continues.

Radiographie : Rien à signaler au niveau de la bouche de Gastro-entérostomie, point douloureux et niche au niveau du bulbe.

Traitement : microdoses d'histamine (solution C seule) dès la 3e injection amélioration très nette, le malade reçoit 20 injections. Nous le revoyons en septembre 1938, et mai 1939, il nous déclare qu'il n'a jamais plus souffert.

OBSERVATION XV

M... Gabriel, 55 ans, retraité.

Ce malade vient à la consultation depuis 1928, il présente un syndrome ulcéreux confirmé par la clinique et la radiologie.

Traitement : En août 1936 il reçoit une série d'extrait parathyroïdien (15 injections de Paratyrone Choay pendant 15 jours) et est soumis à un régime assez strict.

Il souffre de nouveau en juillet 1938 et reçoit une série complète de microdoses d'Histamine, en même temps qu'un régime plus large est autorisé.

Amélioration nette immédiate, le malade accusera

au cours de l'année 1938 et 1939 quelques très légères douleurs, mais il supporte fort bien le régime large.

OBSERVATION XVI

G... Eugène, Mécanicien.

Ulcère duodénal évoluant depuis 1933 avec poussées évolutives de 15 jours et accalmies de 3 à 4 Mois.

Radioscopie : bulbe en trèfle. Signes nets d'ulcère duodénal. Depuis le 1er juin, il souffre d'une façon intense et continue.

Traitement : Microdoses d'histamine (dilution C exclusivement), amélioration dès la sixième injection.

En fin de traitement le malade se déclare guéri et ne reviendra plus à la consultation.

OBSERVATION XVII

V... Joseph, 55 ans, retraité des chemins de fer.

Souffre depuis juillet 1936 d'un ulcère duodénal que confirme une radiographie.

Ce malade a fait une poussée évolutive en juillet

1937 et en janvier 1938, il consulte en juillet au cours d'une troisième crise très douloureuse. On note une légère contracture de l'hypocondre droit, le malade est alors hospitalisé.

En fin juillet on entreprend un traitement par microdoses d'histamine aux trois dilutions, le malade au début du traitement est au déclin de sa crise ulcéreuse. Il quitte l'hôpital très amélioré et n'accuse plus que quelques douleurs fugaces de l'hypochondre droit.

OBSERVATION XVIII

M... Arthur, 36 ans, restaurateur.

Souffre depuis la fin de l'année 1937 d'une douleur diffuse au niveau de l'hypochondre gauche.

En juillet 1938 depuis 12 jours, les douleurs sont aux dires du malade intolérables, continues, et il ne supporte aucune alimentation liquide ou solide.

Traitement : Microdoses d'Histamine à la dilution C, la douleur disparaît rapidement, et en fin de traitement le malade supporte le régime très élargi auquel il a été progressivement soumis.

OBSERVATION XIX

C..., 40 ans, Coiffeur (due à l'obligeance du Dr Roger Maire).

Ulcère duodénal évoluant depuis 1930 et traité successivement par le Paratyrone et la Laristine qui l'améliorent momentanément.

Au début d'une crise ulcéreuse, microdoses d'histamine aux trois dilutions. Régime élargi en mars 1938.

En juillet 1938 il a augmenté de poids, et n'a plus souffert.

OBSERVATION XX

FL..., 57 ans, Navigateur. (Observation due à l'obligeance du Dr Roger Maire).

Ulcère duodénal évoluant depuis 1934. Il consulte pour la 1re fois en septembre 1937. Une série de Laristine l'améliore, il reprend du poids (7 kgs).

En mars 1938, il accuse un point douloureux epigastrique persistant que l'on cherche à supprimer par une injection intra dermique d'Histamine au 1/10e de mg. Le malade fait une réaction violente locale et

générale, avec tachycardie intense et un état syncopal.

Une série de 21 injections de Laristine n'améliore en aucune façon le point douloureux épigastrique, le malade est soumis à un régime lacté strict.

En mai 1938, Microdoses d'histamine aux trois dilutions. Dès la 4e injection le malade est très amélioré.

A chaque escale à Alger il revoit son médecin et lui confirme les heureux résultats de la cure.

OBSERVATION XXI

G... Vincent, 36 ans, sans profession. (Observation due à l'obligeance du Dr Charles Stora).

Ulcère duodénal évoluant depuis 1930 par crises douloureuses de 3 mois entrecoupées de périodes de calme absolu de six à 10 mois.

En mars 39, il consulte son médecin alors qu'il souffre depuis deux mois déjà.

L'examen radiographique montre un bulbe très déformé et donne un diagnostic certain d'ulcère du bulbe duodénal.

En mars 1939 on le soumet à un traitement par microdoses d'histamine aux trois dilutions. Les solutions A et B restent sans effet et après quelques jours de repos il est traité exclusivement par la solution C. Choc histaminique très léger à la 1re injection, mais amélioration définitive dès la 3e injection et qui persiste jusqu'en août 1939 époque à laquelle le malade est perdu de vue.

Dans ces observations nous avons étudié seulement l'action de l'histamine sur la poussée évolutive douloureuse de l'ulcère. Certes, l'étude des effets thérapeutiques de ce remède sur une ou deux phases isolées de la maladie ulcéreuse est bien sujette à caution et peut être l'objet de critiques sévères. Nombreux sont en effet les autres facteurs qui agissent sur une poussée évolutive, en même temps que le traitement médical, ne serait-ce que l'évolution cyclique de la maladie ulcéreuse avec ses longues périodes de calme total, de rythme indéfini, qui rend impossible l'établissement de tout critère clinique de guérison.

Quoi qu'il en soit, nous avons eu des résultats favorables avec la méthode que nous avait indiquée le Dr. A. Lambling, mais nous avons cru devoir la modifier en abandonnant l'usage des solutions A et B, qui nous semblent peu actives, et lassent le malade.

Au contraire en employant d'emblée la solution C,

en éprouvant la sensibilité de nos malades par des injections d'un quart de cm^3, répétées plusieurs jours, si cela est nécessaire, nous avons eu assez rapidement quelques améliorations nettes, que nous avons consolidées par 12 à 15 injections journalières d'un cm^3 de cette même solution C, mais sans nous fixer un chiffre déterminé d'injections pour un traitement donné.

Nous nous sommes adressé à des malades de consultation hospitalière, chez lesquels il est difficile de pratiquer des examens radiographiques fréquents, et aussi nous ne pouvons parler de guérison radiologique de l'affection ulcéreuse.

Conclusions

CONCLUSIONS

I. Les injections d'histamine à doses pondérales (1/10^{e} de mg. d'histamine par injection) doivent être abandonnées car elles provoquent des incidents locaux et généraux et n'aboutissent qu'à des résultats négatifs.

II. L'histamine à doses infinitésimales (un cent millième de mg. d'histamine par injection) a donné certains résultats dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux, mais cette thérapeutique ne semble pas supérieure à celle qui emploie les injections d'histidine, et qui paraît à l'heure actuelle, demeurer le meilleur adjuvant du traitement médical de la diathèse ulcéreuse.

Bibliographie

BIBLIOGRAPHIE

ARON (E.). — Recherches sur l'ulcère expérimental et sur le rôle des acides aminés dans son évolution. (*Thèse*, Strasbourg, 1933.)

— Etude physioclinique des injections intradermiques. (*Presse Médicale*, 1937, n° 58.)

ALECHINOTRY CRAPS. — Action antiprurigineuse de l'Histamine. (*Bruxelles Médical*, n° 27, 6 mai 1934.)

BISSET (A.-A.) & VOODMANSKY (A.). — Etude des capillaires de la base de l'ongle et de la réponse histaminique dans le rhumatisme. (*The Lancet*, septembre 1932.)

— L'Histamine dans le Rhumatisme. (*The Lancet*, 28 octobre 1933.)

BERTHELOT & BERTRAND. — Recherches sur la flore intestinale. Isolement d'un microbe capable de produire la B - Immidazolethylamine aux dépens de l'Histidine. (*C.-R. Ac. Sciences*, 1912, t. CLIV.)

BARGI. — Action de l'Histidine sur la sécrétion gastrique. (*La Riforma Medicale*, 10 août 1935.)

BEST (C.-H.) & MAC HENRY (F.-W.). — Histamine. (*Physiolog. Rev.*, 1931, t. II, p. 371-477.)

CARNOT (P.), SIMONNET (H.), TISSIER (M.) & CACHERA (R.). — Influence des injections répétées d'Histamine sur l'évolution des ulcères gastriques expérimentaux. (*C.-R. Soc. de Biol.*, 1933, t. CXIII, p. 1517-1519.)

CALDWELL (J.-M.) & MAYO (J.-G.) *(Rochester)*. — Réactions cutanées à l'Histamine : les réactions dans les affections vasculaires occlusives et spastiques et dans l'arthrite chronique infectieuse. (*Arch. of Int. Med.*, mars 1931.)

DELHERME (L.) & GAJDOS (A. et M.). — L'Histamine. (Vigot frères éditeurs, Paris, 1935.)

DEUTSCH D.). — Histamine für Therapie rheumatischer. (*Erkrankungen. Med. Klin.*, 1931, n° 41.)

DE TAKATS. — La réaction cutanée à l'histamine comme test de la circulation collatérale des extrémités. (*Arch. de l'Int. de Méd.*, novembre 1931, n° 5.)

DZSINICH (A.). — Le traitement des états allergiques par l'histamine. (*Presse Méd.*, 19 février 1936, n° 15.)

EPSTEIN (D.). — Action of Histamine on respiratory tract. (*J. Physiol.*, 3 novembre 1932, t. LXXVI.)

ETTINGER (C.-H.), HALL (G.-E.) & LANG (J.). — Effect of repeated injections of histamine in dog, on heart and blood vessel. (*Canada A. J.*, août 1936, t. XXXV.)

FIESSINGER (N.) & GAJDOS (A.). — La réactogénothérapie de l'urticaire récidivante par ionisations à l'histamine. (*Presse Médicale*, 1935, n° 95.)

— Urticaire et Histamine. (Vigot frères, Paris, 1937.)

FELDEBERG (W.) & SCHILF (E.). — Histamin. (J. Springer édit., Berlin, 1930.)

FASQUELLE (R.), St-YVES & MENARD. — L'Histamine intradermique. Traitement des algies. (*Concours Médical*, 16 février 1937.)

GONZALEZ CALVO (V.) & MARTINEZ BRUNA (J.). — Influence de la histamina sobre el pH sanguineo y la reserva alcalina. (*Rev. espa. de Med y cir.*, octobre 1931.)

GUILLOT (M.). — Action inhibitrice des alcools sur l'intestin isolé de cobaye, vis-à-vis de l'acetylcholine et de l'histamine. (*C.-R. Soc. Biol.*, 1937, t. CXXV, p. 3335.)

GAVAZZONI. — Istamina e motilita gastrica. (*Clin. Med. Ital.*, août 1934, t. LXV, p. 727-735.)

GUGGENHEIM (M.). — Les amines biologiques. (Baillière fils édit., Paris, 1934.)

GAJDOS (A.). — La réactogénothérapie de l'urticaire récidivante. (*Journal des Praticiens*, 1934, n° 32.)

— Peut-on désensibiliser à l'histamine (*Progrès Méd.*, 1935, n° 5.)

— L'Histamine comme transmetteur chimique (*Presse Méd.*, avril 1938.)

HARTON (B.-T.) & BROWN (G.-E.). — Systemic histaminlike reaction in allergie due to cold (*Am. Journ. Med. Sciences*, 1929, 178-191.)

JACOB (A.). — Réflexions critiques sur l'ulcère digestif expérimental et humain, et son traitement par l'histidine. Rôle probable de l'histamine. (Editions universitaires de Strasbourg, 1935.)

JACOB (A.) & ISRAEL (L.). — Le traitement de la crise douloureuse de l'ulcère gastro-duodénal par l'histamine à petites doses (*Presse Méd.*, n° 12, février 1938.)

ISRAEL (L.) & JACOB (A.). — Arrêt de la crise d'asthme à l'aide d'urticaire provoqué par des scarifications à l'histamine (*Bull. de soc. Thérap.*, 1935, n° 27.)

ISRAEL (L.), JACOB (A.) & MEYER (A.). — Deux cas d'urticaire rebelles. Traitement à l'histamine (Soc. méd. de Strasbourg, 1935-35.)

JARRICOT (H.). — Sur certans états douloureux, viscéralgies, dermalgies, réflexes. (Thèse, Lyon, 1932.)

JACQUELIN (A.). — Asthme et Histamine (*Progrès Médical*, janvier 1937, n° 5.)

KRISHAN (B.-T.). — Influence of Histamine et acetylcholine on intestinal movements (*Indian M. J. Resaer*, 25. 95-100, July 1937.)

LENORMAND (J.). — A propos du traitement des ulcères gastriques et duodénaux par les acides aminés (Soc. Chir., juin 1935.)

LA BARRE (J.). — Sur les causes des varations de la glycémie au cours des chocs anaphylactiques hista-

minques et peptoniques (*Arch. intern. de Méd. expér.*, mars 1927, 3, 41-111.)

— Variations de la teneur en sucre protéidique du plasma lors des chocs peptoniques et histaminiques du cobaye (*C.-R. Soc. de Biologie*, août 1927, 97, 725-726.)

LEMAIRE. — Le problème de la sensibilité viscérale et l'anesthésie des splanchniques (*Paris Médical*, 1928.)

LOEPER (M.), LESURE (A.) & MOUGEOT (A.). — Les imidazols de quelques aliments (*C.-R. du S. de Biol.*, 1935, 119-173.)

LENORMAND (J.). — Acidothérapie aminée et épigastralgies de causes non ulcéreuses (*Gazette des Hôp.*, 1934.)

LOEPER (M.). — Aminémie (*Presse Méd.*, 1935, n° 91.)

LAMBLING (A.). — A propos de l'article de MM. Jacob et Israel concernant le traitement de la crise douloureuse de l'ulcère gastroduodénal par l'Histamine à petites doses (*Presse Méd.*, mars 1938, n° 26.)

— Les microdoses d'histamine en thérapeutique, en particulier dans le traitement des états allergiques, et des ulcères gastro-duodénaux (*Arch. Nutrit.*, mars 1938, n° 3, t. 28.)

MAHOUDEAU. — L'Histamine dans les syndromes intestinaux (*Progrès Méd.*, janvier 1937, n° 5.)

MURPHY (J.-A.) & COBE (H.-M.). — Histamine, réactive substance in human dander (*J. Allergy*, jan. 1932, 3, 161-165.)

OSBORNE (T.-B.) & MENDEL (L.-B.). — Amino-acids in nutrition and grovth (*J. of. Biol.* Cem. 1914, 17, p. 325-349.)

PERRAULT (M.). — L'histamine, sa constitution, ses origines. (*Progrès Médical*, 30 janv. 1937.)

PIQUET (E.). — Asthme et Histamine (Thèse, Strasbourg, 1934.)

ROUSSY (G.) & MOSINGER (M.). — La réaction cutanée locale, neurocrinie, neuricrinie et transmission humorale des excitations nerveuses. (*Presse Méd.*, 1937.)

— Sur le rôle des fibres sensitives dans le mécanisme de la vasodilatation réflexe d'origine histaminique. (*C.-R. Soc. de Biol.*, janv. 1932, 108, 1129-1130.)

SPAGNOLETTI. — De l'action de l'histamine sur le tableau hématologique (*Riform. Med.*, 28 mai 1932, n° 22.)

SCHWARTZ (A.), ISRAEL (L.) & JACOB (A.). — Sur le mode d'action des préparations commerciales d'histidine (*C.-R. Soc. de Biol. de Strasbourg*, juillet 1935.)

TINEL (J.) & UNGAR (G.). — Vasodilatation et libération locale de substances histaminiques (*Soc. de*

Biol., 23 mars 1935. In *C.-R. Soc. de Biologie*, 1935, n° 12.)

UNGAR (G.). — Sur les rapports des appareils périphériques vasodilatateurs avec les terminaisons nerveuses sensitives d'après la théorie de la transmission humorale histaminique (*Soc. Anat.*, mai 1935.)

UNGAR (G.), COURTIADES (J.) & GROSSIORD (A.). — Libérations de substances histaminiques par excitation du bout périphérique du splanchnique. Lésions hémorragiques de l'intestin par injection intra-artérielles d'histamine (*C.-R. Soc. de Biol.*, 1935, 120, 328-330.)

UNGAR (G.), PARROT (J.-L.) & BOVET. — Inhibition des effets de l'histamine sur l'intestin isolé du cobaye par quelques substances sympathicomimétiques et sympathicolytiques (*C.-R. de la Soc. de Biol.*, 1937, n° 5.)

WEISS & ARON (E.). — Orientation nouvelle du problème de l'ulcère expérimental. Rôle de certains acides aminés sur la pathogénie de l'ulcère et dans sa thérapeutique (*Bull. et Mém. de la Soc. de Chir.*, juin 1933, n° 20, t. LIX.)

WEISS, ARON (E.) & HOLTZMANN (P.). — Influence des injections d'acides aminés (Tryptophane, histidine, lysine) sur la cicatrisation des plaies artificielles de la muqueuse gastrique (*Soc. de Biol. de Strasbourg*, juin 1933.)

VU :

Le Président de thèse,

GILLOT.

Le Doyen,

GILLOT.

Vu et permis d'imprimer.

Alger, le 26 Janvier 1940.

P. le Recteur et p. o.,

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

L. ROYER.

IMPRIMERIE NORD-AFRICAINE - 8, rue Drouillet - ALGER

VU :

Le Président de thèse,

GILLOT.

Le Doyen,

GILLOT.

Vu et permis d'imprimer.

Alger, le 26 Janvier 1940.

P. le Recteur et p. o.,

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

L. ROYER.

IMPRIMERIE NORD-AFRICAINE - 8, rue Drouillet - ALGER